

Année 1969

N°

816

THÈSE

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

"MENTION MÉDECINE"

par

MIRMIRANI-LARIDJANI Chirouyeh

Né le 15 Décembre 1938 à Téhéran

Présentée et soutenue publiquement le

19

DONNÉES MÉTABOLIQUES COMPARÉES DE LA CYANOCOBALAMINE ET DE L'HYDROXOCOBALAMINE OBSERVATIONS CLINIQUES

Président : Professeur Jean-Louis PARROT





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Année 1969

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

" MENTION MÉDECINE "

par

MIRMIRANI-LARIDJANI Chirouyeh

Né le 15 Décembre 1938 à Téhéran

Présentée et soutenue publiquement le

19

DONNÉES MÉTABOLIQUES COMPARÉES DE LA CYANOCOBALAMINE ET DE L'HYDROXOCOBALAMINE OBSERVATIONS CLINIQUES

Président : Professeur Jean-Louis PARROT





PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN	Georges BROUET
1 ^{er} ASSESSEUR	{ Daniel BARGETON
2 ^e ASSESSEUR	
	Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (CH.)
—	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (CH.)
—	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	DESGREZ (P.)
—	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
—	DREYFUS (J.-CL.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (P.)
—	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DJOURNO (A.)
—	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
—	GOUGEROT (L.)
—	ROUCAYROL (J.-CL.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
—	TUCHMANN-
	DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

	MM.
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÆPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

	MM.
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (CH.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
—	BRICAIRE (H.)
—	CORNET (A.)
—	HOUSSET (E.)
—	LAROCHE (CL.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
—	BOUR (H.)
—	BROCARD (H.)
—	CAROLI (J.)
—	FACQUET (J.)
—	LAMBLING (A.)
—	LAUNAY (CL.)
—	PAYET (M.)
—	PERRAULT (M.)
—	SIGUIER (F.)
—	WORMS (R.)
—	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— (Broussais)	SOULIÉ (P.)

MM.

Clinique dermatologique (Saint-Louis).....	DUPERRAT (F.)	
Clinique des malades cutanées et syphilitiq. (St-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) .	MOLLARET (P.)	
à titre personnel	BASTIN (R.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
à titre personnel	LHERMITTE (F.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..	MICHAUX (L.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)	
— — —	BOUSSER (J.)	
— — —	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	PÉQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
—	CONTE (M.)	
—	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin) .	DOMART (A.)	
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)	
— (Pitié)	RAMBERT (P.)	
— (Rothschild)	WOLFROMM (R.)	
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (CH.)	
à titre personnel	GIBERTON (A.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des mala- dies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)	
à titre personnel	RICHT (G.)	
—	CROSNIER (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..	ROYER (P.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)	
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale) (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)	
à titre personnel	LESOBRE (R.)	

Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau) à titre personnel	LAPLANE (R.) POLONOVSKI (CL.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec) à titre personnel —	BROUET (G.) KREIS (B.) MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie —	LEDOUX-LEBARD (M.) LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale à titre personnel — —	DESGREZ (H.) FISCHGOLD (H.) TUBIANA (M.) CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. DE)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale — — à titre personnel	LAURENCE (G.) KUSS (R.) N... RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)	
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)	
à titre personnel	BRÉHANT (J.)	
Cliniques chirurgicales {	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
—	Tenon	OLIVIER (CL.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)	
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)	
— (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)	
Clinique chirurgicale orthopéd. et traumatol. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)	
— (Foch)	PADOVANI (P.)	
— (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)	
Clinique traumatologique et orthopéd. (R.-Poincaré)	JUDET (R.)	

	MM.
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (E.-M.) à titre personnel	FÈVRE (M.) CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	DUBOST (CH.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (CL. DE)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (CL.)	Médecine générale.	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie patholo- gique	GOUYGOU (CH.)	Maladies infec- tieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie . . .	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie .	TARDIEU (G.)
Bactériologie . . .	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale {	CARTIER (P.)	Physique médicale {	COURSAGET (J.)
	GONNARD (P.)		GREMY (F.)
	NORDMANN (J.)		PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie {	DURAND (J.)
Hématologie {	BESSIS (M.)		GIRARD (FR.)
	BILSKI-PASQUIER		HUGUELIN (A.)
Hygiène {	BLANCHET (G.)	Stomatologie . . .	CHAPUT (M ^{me} A.)
	CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie . .	SCHMITT (H.)
Médecine légale . . {	CECCAL (P.)		
	HADENGUE (A.)		
	FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	MLLE CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en chef de la Biblio- thèque	M. LE D ^r HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ MLLES DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), MME FORGET (F.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ MME CONTET (J.) MLLES DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

ET A MON PÈRE

Pour tous leurs sacrifices.

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES FRÈRES ET SŒURS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-L. PARROT

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris
Biologiste des Hôpitaux

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter d'être notre Président de
Jury.*

*Nous tenons à exprimer toute notre
gratitude et notre respectueuse admi-
ration.*

I — HISTORIQUE

Un siècle d'études cliniques et plus d'un quart de siècle de recherches chimiques et biochimiques furent nécessaires pour dévoiler les secrets de la vitamine B₁₂.

Suite à une conférence faite le 15 mars 1849 devant la South London-Medical Society « On anaemia-disease of the supra-renal capsules », ADDISON s'est acquis la réputation d'avoir été le premier à décrire deux types d'anémies : la maladie d'ADDISON au sens étroit et l'anémie d'ADDISON. Toutefois, le terme « anémie pernicieuse » ne fut introduit que le 6 novembre 1871 à l'occasion d'une conférence faite par Anton BIERMER, directeur de la clinique de médecine interne à l'université de Zurich.

Le 4 mai 1926, G.R. MINOT et W.P. MURPHY découvrent que l'anémie pernicieuse de BIERMER peut être traitée par l'ingestion de grandes quantités de foie cru (méthode dite de WIPPLE).

Peu de temps après, l'utilisation d'extraits de foie injectables supplanta la thérapeutique par voie orale. Mais l'absence de tout test d'activité, autre que l'essai clinique, retarda considérablement l'isolement du principe antipernicieux du foie.

Il a fallu attendre jusqu'en 1947, date à laquelle MARY SHORR signalait l'existence, dans le foie, d'un facteur de croissance indispensable au développement des cultures de *Lactobacillus lactis dornier* et l'identifiait au facteur antipernicieux, pour que les recherches puissent aboutir à l'isolement de ce facteur.

En effet, à peine un an plus tard, RICKES, BRINK, DONIUSZY, WOOD et FOLKERS aux Etats-Unis, SMITH, PARKER, ELLIS, PETROW et SNOOK en Angleterre, isolent à l'état cristallisé une substance hautement active, qui résultait en réalité de la transformation de tous les principes naturels actifs sous l'action du cyanure ajouté au cours de l'extraction.

Se fondant sur son activité nutritionnelle, RICKES et ses collaborateurs donnèrent au composé isolé le nom de vitamine B₁₂.

Mais dès les premières recherches, SMITH, d'abord, puis FANTES, PAGES, PARKER et SMITH, isolèrent non pas un seul mais au moins « deux facteurs rouges » également doués de propriété hématopoïétiques. Cette remarque orienta les recherches vers l'isolement du ou des composés actifs voisins de la cyanocobalamine.

KACZKA, WOLF et FOLKERS décrivent pour la première fois en 1949, la vitamine B_{12a} cristallisée; ils l'obtinrent par l'hydrogénation catalytique sur platine de la cyanobalamine. Par la suite, elle fut isolée à partir d'un bouillon de culture de *Streptomyces griseus*.

KACZKA et ses collaborateurs, se basant sur les différences de spectres infra-rouges de la vitamine B₁₂ et de la vitamine B_{12a} avaient démontré que cette dernière se distingue de la cyanobalamine par l'absence du groupe cyanyl.

Parallèlement, PIERCE, PAGE, STOKSTAD et JUKES à partir du foie et de milieux de culture de *Streptomyces aureofaciens*, et BROCKMAN, PIERCE, STOKSTAD, BROQUIST et JUKES, par hydrogénation catalytique de la vitamine B₁₂, et JACKSON, WHITFIELD, DE VRIES, NELSON et EVANS, à partir de milieu de culture servant à la préparation de la néomycine, isolèrent une substance qui fut dénommée vitamine B_{12b} par PIERCE et ses collaborateurs.

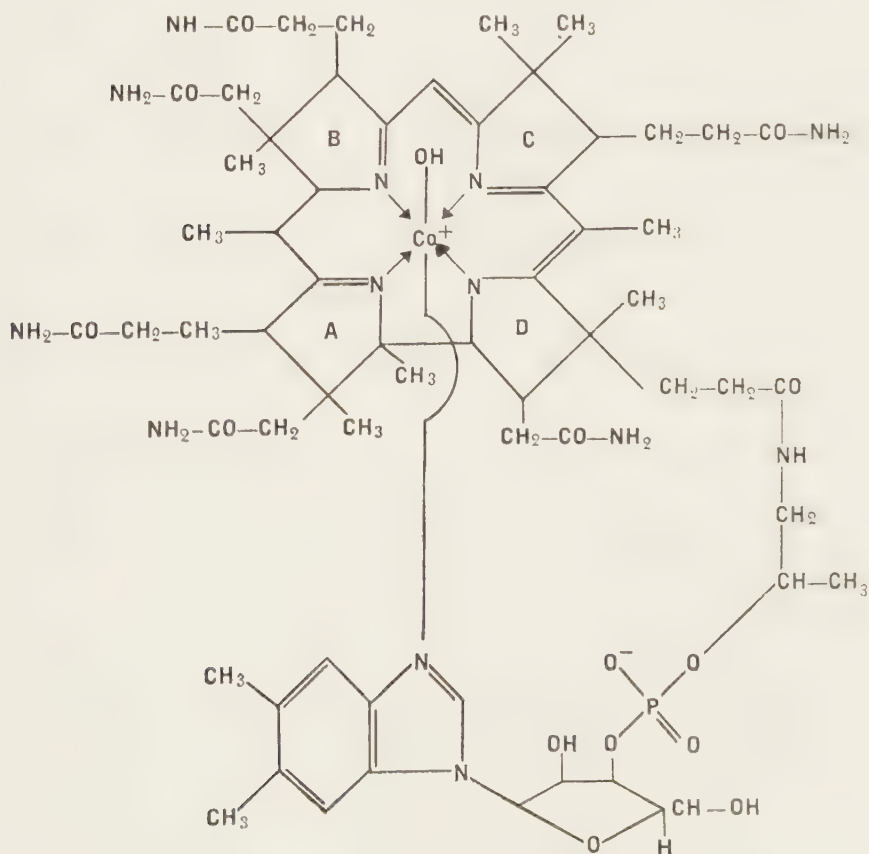
Un moment différenciées, il apparut rapidement que les vitamines B_{12a}, B_{12b}, B_{12d} (cette dernière temporairement par ANSLOW et ses collaborateurs ainsi que par SMITH et ses collaborateurs) constituent une seule et même substance désignée sous le nom d'HYDROXOCOBALAMINE.

II — DONNÉES PHYSIQUES ET CHIMIQUES

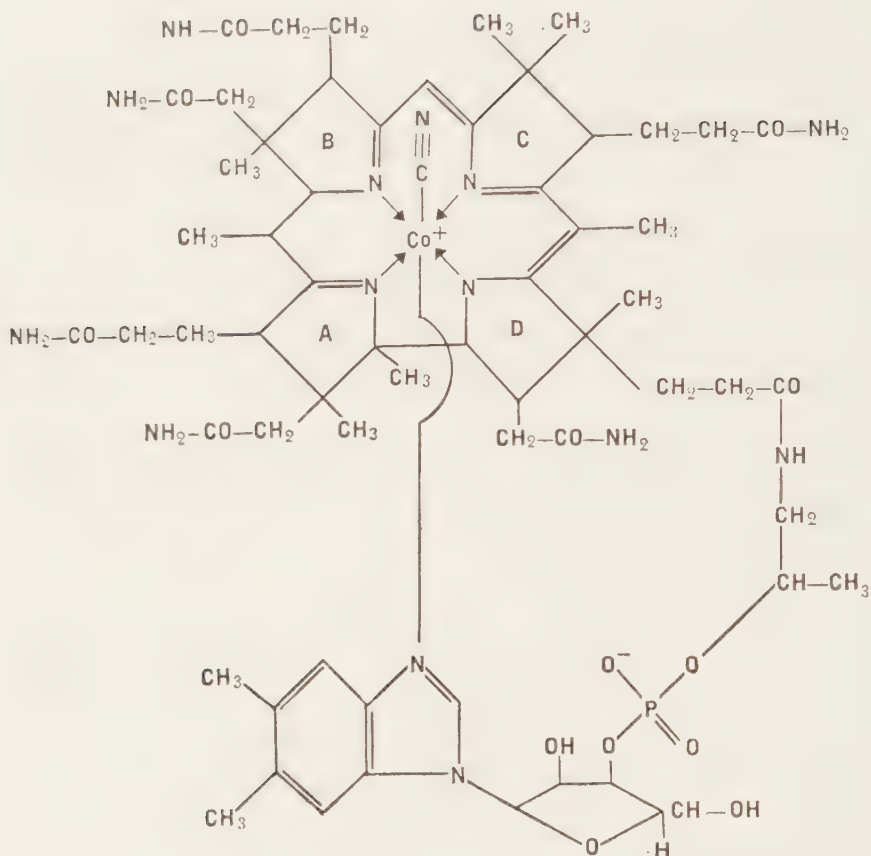
I. — LA STRUCTURE

La cyanobalamine et l'hydroxocobalamine ne diffèrent que par une modification minime de structure; la formule développée est caractérisée schématiquement par la présence de :

1° Un ensemble porphinique complexe avec un atome de cobalt, les quatre noyaux pyrrole sont porteurs de groupes acétamide et propionamide; sur l'atome central de cobalt est fixé un groupement hydroxyle pour l'hydroxocobalamine (conférant à la



HYDROXOCOBALAMINE



CYANOCOBALAMINE

molécule une appréciable basicité) et un groupement cyanyle pour la cyanobalamine.

2° Un nucléotide formé par l'union d'une molécule de D-ribose, d'une molécule de diméthyl-5, 6 benzimidazole et d'une molécule d'acide orthophosphorique.

II. — LE GROUPE DES VITAMINES B₁₂

Parallèlement à la cyanobalamine et à l'hydroxocobalamine, un grand nombre d'analogues, d'origine naturelle, bio-synthétique ou chimique, seront isolés et caractérisés; d'où la nécessité d'une nomenclature rationnelle que KACZKA, WOLF, KUEHL et FOLKERS allaient proposer.

La commission de nomenclature réunie au premier symposium européen de Hambourg en 1956 et l'Union internationale de Chimie pure et appliquée ont proposé les désignations suivantes :

Corphyrine ou *Cobyrine* : nom générique de tous les composés de la série contenant le noyau corrine.

— *Corrine* : ce terme désigne le système fondamental comportant 6 doubles liaisons conjuguées, contenant 4 noyaux pyrrole (A, B, C, D) reliés en une large molécule par 3 ponts d'atomes de carbone et par une liaison directe entre les noyaux A et D.

— Acide *corphyrique* ou acide *cobyrique* : ce terme désigne la corrine ou cobalt trivalent, ayant toutes les chaînes latérales de la vitamine B₁₂ terminées par un groupement carboxyle.

Après addition de deux groupements cyanyle sur le cobalt ce composé est analogue à l'acide heptacarboxylique.

— Acide *corphynique* ou acide *cobinique* : c'est l'acide cobyrinique auquel est fixé au groupement propanoïque du noyau D un groupement isopropanolamine.

— *Corphinamide* ou *cobinamide* : c'est l'hexa-amide de l'acide cobinique.

Après addition de deux groupements cyanyle sur le cobalt ce composé est analogue au facteur B.

— Acide *cobamique* : c'est l'ester 3 - Ribose - phosphate de l'acide cobyrinique.

— *Cobamide* : c'est l'hexa-amide de l'acide cobamique.

D'après cette nomenclature la cyanocobalamine reste la désignation commune de la vitamine B₁₂ et le nom de l'hydroxocobalamine est : 5, 6 - diméthyl - α - benzimidazole-hydroxocobalamide.

Le groupe des vitamines B₁₂ peut être divisé en deux grandes classes :

— celle des cobalamines complètes ou *cobamides*, possédant une nucléotide;

— et celle des cobalamines incomplètes ou *cobinamides* ne possédant plus de nucléotide.

A. — Les cobamides :

Elles se différencient par la base du nucléotide, qui peut être le benzimidazole ou une purine.

a) La base du nucléotide est constituée par le benzimidazole.

Ce groupe comprend :

— La benzimidazole cobalamine elle-même, et tous les composés mono, di ou trisubstitués sur le benzimidazole. Parmi les composés monosubstitués, citons :

— la 5-hydroxybenzimidazole cobalamine ou facteur III de FRIEDRICH et BERNEHAUR, extraite des eaux d'égouts ou facteur I de BROWN et ses collaborateurs isolé des fèces de porc;

— la 5-méthylbenzimidazole cobalamine;

— la 5-méthoxybenzimidazole cyanocobalamine de HEINRICH.

Les composés disubstitués forment un ensemble homogène, ce sont les 5, 6-diméthylbenzimidazole cobamides qui se répartissent en trois catégories : les composés neutres, basiques et acides.

— *Le type 1* a pour chef de file la cyanocobalamine. Il comprend en outre la nitritocobalamine ou vitamine B_{12c} ou B_{12x}, la thiocyanocobalamine, la chlore et la bromocobalamine.

— *Le type 2* comprend : l'aquacobalamine, terme le plus approprié pour désigner l'hydroxocobalamine et les cobalichromes dans lesquels le groupement OH₂ de l'aquacobalamine est remplacé par le groupement NH₂, un aminoacide, un peptide ou une protéine et l'iodocobalamine.

— *Le type 3* groupe la dicyanocobalamine, la sulfatocobalamine ou sulfate d'aquacobalamine, la dithiocyanocobalamine et la sulfitocobalamine.

Comme composé trisubstitué, nous pouvons citer la 3, 5, 6, - triméthyl-benzimidazole-cyanocobamide ou vitamine B₁₂ Nm de FRIEDRICH et BERNHAUER.

a) La base du nucléotide est constituée par une purine qui peut être l'adénine ou l'hypoxanthine et on distingue :

— les adénines cobalamines : adénine-cyanocobalamide, ancienne pseudovitamine B₁₂ de DION, CALKINS et PFIFFNER, ou pseudovitamine B_{12b} de PFIFFNER et ses collaborateurs, ou facteur IV de BERNHAUER et FRIEDRICH, produite par micro-organisme du rumen des herbivores et retrouvée dans les boues d'égouts et la 2-méthyl-adénine cyanocobamide, ou facteur A de BROWN et collaborateurs, ou pseudo-vitamine B₁₂ de DION et ses collaborateurs, ou pseudovitamine B₁₂ de PFIFFNER ou vitamine B_{12f} de LEWIS qui se rencontre dans les extraits de rumen de veau et dans les fèces de rat;

— et les hypoxanthine-cobalamines : avec l'hypoxanthine cyanocobalamine ou facteur G de BROWN et SMITH et la 2-méthylhypoxanthine-cyanocobalamide ou facteur H de BROWN et SMITH isolés à partir des fèces de porc et veau;

— et tous les homologues non cyanés.

B. — Les cobinamides :

La perte du nucléotide implique qu'elles forment en milieu neutre un complexe dicyané. Ce groupe est essentiellement représenté par la dicyanocobinamide, ou étiocobalamine ou facteur B d'ARMITAGE et de GANT, obtenu par hydrolyse ménagée de la cyanocobalamine et des adénine-cobalamines et extraite à partir des boues d'égouts.

Par synthèse partielle, BERNHAUER, WAGNER, DELLWEG et ZELLER ont obtenu l'ester monophosphorique de la dicyanocobinamide à partir de l'hexa-amide de l'acide cobyrinique.

C. — Les dérivés de l'acide cobyrinique :

Ce sont « les acides rouges » ou facteur V de BERNHAUER et FRIEDRICH, isolés à partir des fèces de porc et de veau. Ils ne possèdent plus le groupe isopropanolamine, et sont probablement constitués de 1 à 5 groupes carboxyliques. La structure de l'un d'eux, le facteur V_{1a} ou hexa-amide de l'acide cobyrinique a été déterminée par BERNHAUER, WAGNER et ZELLER. Ce schéma général ne comprend qu'un nombre très limité d'analogues ou de dérivés de la vitamine B₁₂, mais il indique les rapports essentiels et montre que la connaissance de la structure de ces composés en a clarifié la classification.

II. — PROPRIETES PHYSIQUES

— La cyanocobalamine se présente sous la *forme* de cristaux rouges; l'hydroxocobalamine sous la *forme* de cristaux bruns; elles sont inodores, noircissent vers 200° C mais ne fondent pas en dessous de plus 300° C.

— Elles sont très *solubles* dans l'eau, dans l'alcool éthylique; peu solubles dans l'acétone et insolubles dans l'éther et le chloroforme.

— Le *spectre* d'absorption maximale dans l'ultra-violet et le visible se situe pour la cyanocobalamine à 275, 361, 418 et 550 m μ et pour l'hydroxocobalamine à 274, 351, 411, 515 et 526 m μ , à pH acide.

— Le coefficient de *partage* entre l'alcool benzylique et l'eau est plus faible pour l'hydroxocobalamine; il est influencé par le pH.

— A l'*électrophorèse* en milieu acétique, la cyanocobalamine ne migre pas tandis que l'hydroxocobalamine se déplace vers la cathode.

— Par *chromatographie* sur papier ou sur colonne, il est possible de séparer les deux substances; le solvant utilisé est soit le butanol secondaire saturé d'eau additionné de 1/100 de son poids d'acide acétique, soit le propanol primaire saturé d'eau; la cyanocobalamine a une vitesse de migration nettement plus grande que l'hydroxocobalamine.

— L'hydroxocobalamine est plus *thermolabile* et moins stable dans le temps que la cyanocobalamine; la perte d'activité s'accroît quand la température s'élève, même si le temps d'exposition est diminué.

III — MÉTABOLISME COMPARÉ

1° RESORPTION AU LIEU D'INJECTION

Cette caractéristique a été vérifiée à diverses reprises par :

— A. KILLANDER;

G.B.J. GLASS;

— G. MILHAUD.

A. KILLANDER (1961) :

Pour comparer les vitesses de résorption au lieu d'injection de la cyanocobalamine et de l'hydroxocobalamine, a utilisé de la cyanocobalamine et de l'hydroxocobalamine marquées au cobalt 60.

Suivant qu'il injecte 500 ou 1.000 μ g de cyanocobalamine radio-activée, il reste au bout de vingt-quatre heures au point d'injection 0,2 ou 0,4 de la radioactivité initiale appréciée par le compteur de Geiger.

La même expérience réalisée avec l'hydroxocobalamine radio-activée donne des chiffres qui atteignent respectivement 3,5 ou 5,2 % de la radioactivité initiale suivant que 500 ou 1.000 μ g ont été administrés.

Le taux d'hydroxocobalamine au point d'injection est donc nettement supérieur au bout de vingt-quatre heures; résorbée lentement, elle maintient dans l'organisme, pendant plusieurs jours, une concentration élevée en hydroxocobalamine. Il devient alors possible d'en ralentir la fréquence d'administration et d'en diminuer les doses totales nécessaires.

— Ceci est en accord avec les résultats obtenus par G.B.J. GLASS pendant une plus longue période: chez quatre sujets, en effet, la résorption au lieu d'injection est considérablement plus lente pour l'hydroxocobalamine que pour la cyanocobalamine pendant la durée d'un contrôle de deux semaines.

— Enfin G. MILHAUD, en comparant l'évolution de la radio-activité dans le sang en fonction du temps, confirme l'hypothèse d'une résorption plus lente, à partir du lieu d'injection.

2° CONCENTRATION SANGUINE ET DUREE D'ACTION

Au terme d'études faites par GLASS et coll.; HEINRICH et GABBE, G. MILHAUD, on a pu démontrer que l'hydroxocobalamine donne des taux sanguins très supérieurs à ceux de la cyanocobalamine.

— Première expérience : courbe n° 1.

Deux lots de sujets indemnes de toute affection circulatoire et rénale sont sélectionnés et reçoivent en injection intramusculaire l'un 1.000 μg d'hydroxocobalamine, l'autre 1.000 μg de cyanocobalamine.

Plusieurs prises de sang sont effectuées après l'injection chez chacun des sujets, à intervalles réguliers. Une méthode bactériologique est utilisée pour le dosage de la vitamine B_{12} dans le sang.

On constate qu'au bout de vingt-quatre heures, il existe dans le sang 13 à 15 fois plus d'hydroxocobalamine que de cyanocobalamine.

De la même façon, GLASS a démontré la persistance de l'hydroxocobalamine dans le sang; à la quatrième semaine, il y en a encore trois fois plus que de cyanocobalamine.

— Deuxième expérience : courbe n° 2.

En 1963 GLASS et coll. ont publié les résultats d'une nouvelle série d'expériences dans lesquelles ils se proposaient d'étudier des effets lointains d'injection d'hydroxocobalamine.

Cinquante malades sont répartis en deux lots :

— le premier lot reçoit dix injections intramusculaires de 500 μg d'hydroxocobalamine, à raison d'une par semaine;

— dans le deuxième lot, l'hydroxocobalamine est remplacée par la cyanocobalamine.

Les taux sanguins de vitamine B_{12} sont étudiés chez tous les sujets de l'un et de l'autre groupe. On établit les moyennes; en voici les résultats :

— Pendant tout le traitement, le taux sanguin de vitamine B_{12} des malades qui ont reçu l'hydroxocobalamine se maintient à 8.000 $\text{m}\mu\text{g}$ par ml. Ce taux n'est que de 1.000 $\text{m}\mu\text{g}$ par ml chez les malades traités par la cyanocobalamine.

— Après cessation des injections, le taux sanguin de vitamine B_{12} revient à la limite supérieure du taux physiologique normal en quatre semaines chez les sujets traités par la cyanocobalamine tandis que chez ceux qui ont été traités par l'hydroxocobalamine, ce retour s'effectue en sept mois environ.

A titre indicatif, précisons que le taux physiologique normal de vitamine B_{12} dans le sang d'un sujet en bonne santé est compris entre 300 et 800 $\text{m}\mu\text{g}$ par ml.

L'hydroxocobalamine permet donc de réaliser des taux sanguins de vitamine B_{12} beaucoup plus élevés. De plus, c'est seulement après sept mois que le taux revient à la normale, c'est-à-dire à ce qu'il était avant le traitement.

De ces constatations, GLASS tire la conclusion suivante :

L'hydroxocobalamine permet de saturer l'organisme en vitamine B_{12} par une série courte d'injections massives; cette saturation est de très longue durée; ce qui est intéressant dans la déficience en vitamine B_{12} .

Vit. B 12 en $\mu\text{g/ml}$
dans le sérum sanguin



Taux sanguins
en $\mu\text{g/ml}$

Injectons I. M.



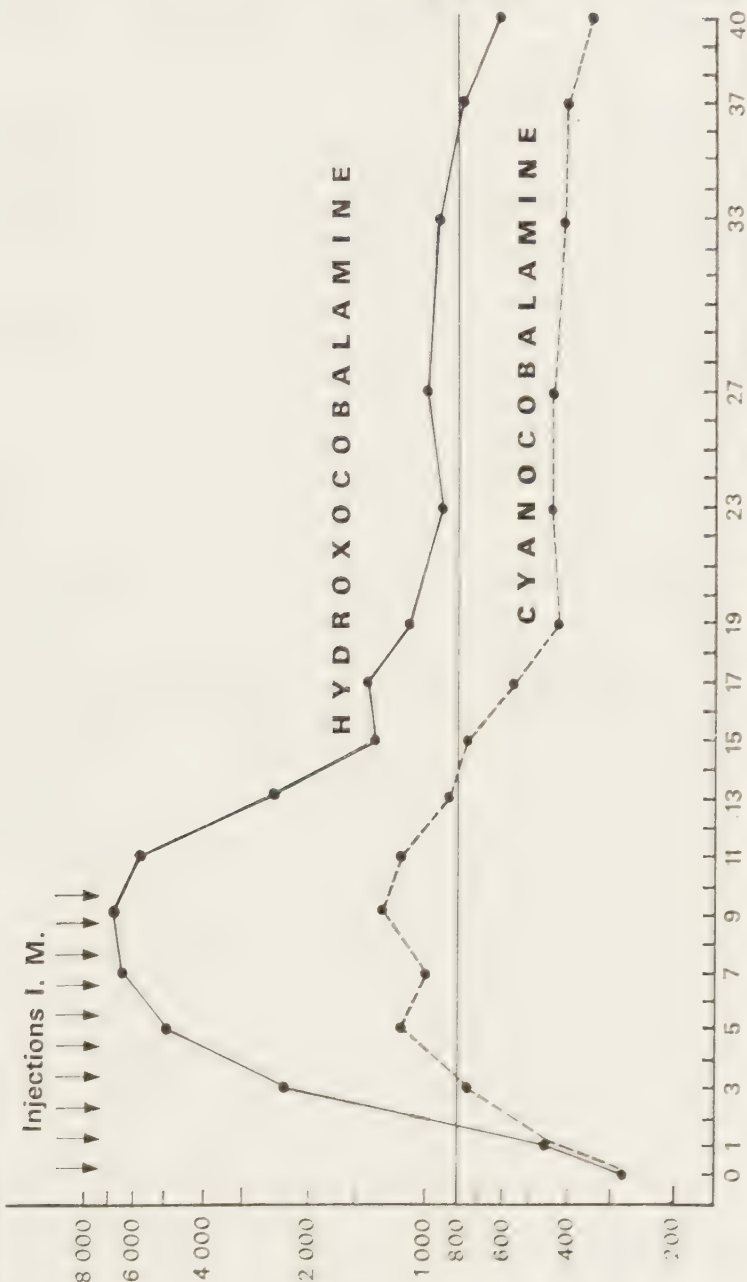
HYDROXOCOBALAMINE

CYANOCOBALAMINE

Limite
supérieure
du taux
physiologique
normal

Temps en
semaines

COURBE N° 2



3° FIXATION SÉRIQUE ET TISSULAIRE

Cette concentration sanguine importante et durable est la conséquence d'une fixation supérieure de l'hydroxocobalamine sur l'ensemble des protéines tissulaires, y compris les protéines du sérum sanguin.

Des essais *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence la grande capacité de fixation sérique de l'hydroxocobalamine :

a) *In vitro* :

BAURIEDEL, PICKEN et UNDERKOFER, en 1956, étudiant la fixation par le sérum de bœuf de la cyanocobalamine et de l'hydroxocobalamine marquées au cobalt 60, ont constaté qu'après dialyse du sérum, l'hydroxocobalamine restait fixée à raison de 4,3 $\mu\text{g}/\text{mgr}$ d'azote tandis que la cyanocobalamine n'était fixée qu'à raison de 0,092 $\mu\text{g}/\text{mgr}$ d'azote.

Par la méthode d'électrophorèse sur papier, ces mêmes auteurs ont étudié la fixation sur les diverses fractions des protéines sériques, de l'hydroxocobalamine et de la cyanocobalamine radioactives et ont mis en évidence les faits suivants (tableau I).

— Toutes les fractions fixent l'hydroxocobalamine.

— La cyanocobalamine ne se fixe ni sur l'albumine ni sur l'alpha-globuline.

b) *In vivo* :

Cette différence de fixation sérique est retrouvée chez le chien par SKEGGS, HANUS, McCauley, Rizzo en 1960.

Après administration par voie intramusculaire de 500 μg d'hydroxocobalamine, ces auteurs ont constaté une vitaminémie plus élevée et plus prolongée ainsi qu'une fraction liée aux protéines plus importante pour l'hydroxocobalamine (tableau II).

TABLEAU I

Fixation de l'hydroxocobalamine et de la cyanocobalamine au radio-isotope 60 Co, sur les protéines du sérum.

PRÉPARATIONS	POURCENTAGE D'ACTIVITÉ			
	ALBUMINE	GLOBULINES		
		α	β	γ
Sérum + Co 60 - Hydroxocobalamine	7	28	20	45
Sérum + Co 60 - Cyanocobalamine	0	0	82	18

TABLEAU II

*Comparaisons des vitaminémies globales
et des fractions liées aux protéines sériques chez le chien,
après injection intramusculaire d'hydroxocobalamine
et de cyanocobalamine. (D'après SKEGGS et ses coll., 1960.)*

HEURES APRÈS ADMINISTRATION I.M.	CONCENTRATION EN $\mu\text{g/ml}$			
	HYDROXOCOBALAMINE		CYANOCOBALAMINE	
	TOTALE	LIÉE	TOTALE	LIÉE
0	0,265	0,160	0,305	0,165
5	20,6	6,25	8,81	1,05
24	5,28	1,60	1,80	0,638
48	1,61	0,852	0,782	0,590

— Cette différence entre les vitaminémies fut retrouvée par ROLOVICH, DI CARLO, DE MARINES en 1962, chez le chien, après injection intramusculaire et intraveineuse de cyanocobalamine et d'hydroxocobalamine.

— Recherchant la posologie nécessaire pour couvrir les besoins humains en vitamine B₁₂, HEINRICH et GABBE en 1961 ont déterminé qu'il suffit pour normaliser le métabolisme :

— d'une injection de 500 μg de cyanocobalamine tous les quatorze jours, ou de 1.000 μg tous les seize jours ou d'une injection de 500 μg d'hydroxocobalamine tous les trente-sept jours, ou de 1.000 μg tous les quarante-neuf jours.

4° STOCKAGE HEPATIQUE

Pour cette évaluation, on a recours à la technique des molécules radio-marquées.

En contrôlant la radio-activité hépatique à différents moments depuis une heure jusqu'à quatre semaines après l'injection, A. KILLANDER constate que la radioactivité s'accroît au moins jusqu'au troisième jour et même dans un cas jusqu'au vingtième jour après l'injection. Dans deux cas sur trois, il y a une plus grande fraction d'hydroxocobalamine que de cyanocobalamine dans le foie.

Après injection de 100 μg d'hydroxocobalamine marquée au cobalt 57, chez trois sujets, G.B.J. GLASS constate que la quantité déposée dans le foie est légèrement plus élevée pendant la deuxième semaine après l'injection qu'après une dose similaire de cyanocobalamine.

Les cobalamines sont absorbées, transportées, stockées et utilisées dans l'organisme sous forme de complexes avec des protéines; ces protéines capables de former des complexes avec les cobalamines sont présentes dans le suc gastrique et duodénal, le sérum sanguin, le tissu hépatique et le lait; or, ces protéines fixent beaucoup plus l'hydroxocobalamine que la cyanocobalamine.

Cette fixation sanguine importante de l'hydroxocobalamine pourrait expliquer la lenteur de la fixation hépatique.

5° ELIMINATION URINAIRE

L'élimination de l'hydroxocobalamine se fait surtout par voie urinaire, mais elle est considérablement réduite par rapport à la cyanocobalamine.

Cette élimination urinaire a été étudiée, soit par méthode microbiologique, soit par emploi d'isotopes radioactifs : cyanocobalamine marquée au cobalt 60, hydroxocobalamine au cobalt 57.

L'élimination de ces deux substances se fait essentiellement par les urines, comme en témoigne l'absence de radioactivité dans les selles après absorption de vitamine B₁₂ radioactive.

— Par méthode microbiologique, G.B.J. GLASS et H. SKEGGS constatant que l'hydroxocobalamine est excrétée dans les urines à un taux beaucoup moindre que la cyanocobalamine dans les soixante-douze heures qui suivent l'injection. Après injection intramusculaire d'une dose unique de 500 ou 1.000 µg d'hydroxocobalamine, seuls 16 % et 27 % respectivement sont perdus, alors que les pertes correspondantes de cyanocobalamine à doses égales sont de 60 et 69 % respectivement de la quantité injectée.

Après administration de doses identiques de tannage de zinc et de cyanocobalamine, les pertes urinaires sont de 14 % et 20 % de la quantité injectée.

L'élimination urinaire d'hydroxocobalamine continue à être très lente pendant les semaines suivantes.

Après injection intramusculaire de 1.000 µg, les quantités quotidiennes excrétées du septième au vingt-huitième jour sont extrêmement faibles, atteignant seulement 1 µg. L'élimination d'hydroxocobalamine est donc négligeable dans les semaines qui suivent l'injection.

— Par méthode isotopique, A. KILLANDER et collaborateurs constatent qu'après injection de 500 et 1.000 µg de cyanocobalamine marquée au cobalt 60, l'excrétion urinaire de la radioactivité pendant les soixante-douze heures suivantes présente 79 à 89 % de la dose avec une moyenne de 85 %.

La plus grande partie de la vitamine B₁₂ apparaît dans les urines dans les vingt-quatre premières heures.

Dans les mêmes conditions, la quantité totale d'hydroxocobalamine excrétée est de 43 à 63 %, c'est-à-dire nettement inférieure à la quantité précédente.

Aucune excrétion urinaire n'est décelable au-delà de la soixante-douzième heure. Les résultats obtenus par la méthode isotopique sont plus élevés que ceux obtenus par la méthode microbiologique; d'après KILLANDER, la technique isotopique est plus sûre que celle-ci pour l'estimation de grandes quantités de vitamines B₁₂ dans les urines.

En utilisant les cobalamines marquées au cobalt 58, G. MILHAUD constate qu'après injection intraveineuse, l'excrétion des deux cobalamines est la même :

— que l'excrétion de la cyanocobalamine est la même, qu'elle soit injectée par voie intraveineuse ou intramusculaire;

— que l'excrétion de l'hydroxocobalamine est plus faible lorsqu'elle est injectée par voie intramusculaire que par voie intraveineuse.

Ainsi, quelles que soient les méthodes employées, les auteurs sont d'accord pour admettre que l'hydroxocobalamine injectée par voie intramusculaire est éliminée moins rapidement que la cyanocobalamine.

IV — OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION N° 1

M. L... Louis, 69 ans, sans profession - FINISTÈRE.

Alcoolique très imprégné, avec des signes polynévritiques. Aux membres inférieurs, sévère déficit de la force musculaire, crampes, fourmillements, amyotrophie, hyporéflexie achilléenne, névrite rétrobulbaire.

Au bout de dix jours de traitement à l'HYDROXOCOBALAMINE, à la dose de 10 mg/jour en intramusculaire, nous avons constaté une nette diminution des troubles algonévritiques.

OBSERVATION N° 2

M^{me} N... Marie-Josèphe, 63 ans, sans profession - FINISTÈRE.

Alcoolique chronique avec un syndrome polynévritique des membres inférieurs : amyotrophie, crampes, fourmillements, hyperesthésie cutanée, myalgie à la pression des mollets, hyporéflexie rotulienne, aréflexie achilléenne.

L'injection intramusculaire de 10 mg/jour d'HYDROXOCOBALAMINE pendant dix jours a fait disparaître les crampes; au neuvième jour, les réflexes achilléens commencent à apparaître.

OBSERVATION N° 3

M. D... Jean, 55 ans, cultivateur - FINISTÈRE.

Ethylique chronique, avec un syndrome polynévritique des membres inférieurs : hyperesthésie cutanée diffuse, fourmillements, vives douleurs à la pression des mollets, aréflexie achilléenne, steppage considérable rendant la marche très pénible.

La mise en œuvre d'un traitement à l'HYDROXOCOBALAMINE par voie intramusculaire à la dose de 5 mg/jour a amélioré considérablement la marche et diminué nettement les douleurs.

OBSERVATION N° 4

M. F... Mathurin, 60 ans, marin-pêcheur - FINISTÈRE.

Admis dans le service en état d'agitation psychomotrice; éthylique avec épreuves fonctionnelles hépatiques perturbées, quelques signes de polynévrite débutaient aux membres inférieurs.

La mise en œuvre d'un traitement à l'HYDROXOCOBALAMINE par voie intramusculaire, à la dose de 5 mg par jour, pendant dix jours, a nettement amélioré les symptômes cliniques du début de polynévrite alcoolique.

OBSERVATION N° 5

M. L... Louis, 43 ans, marin-pêcheur - FINISTÈRE.

Accidenté de la voie publique.

Fracture fermée sans déplacement des deux os de la jambe au tiers inférieur avec des lésions peu importantes des parties molles. Dix jours après l'immobilisation par plâtre, apparaissent des douleurs au niveau du foyer de fracture.

L'injection intramusculaire d'HYDROXOCOBALAMINE à la dose de 5 mg par jour pendant sept jours a fait disparaître les douleurs.

OBSERVATION N° 6

M^{me} L... Marie, 52 ans, cultivatrice - FINISTÈRE.

La chute d'une échelle a entraîné un tassement de la troisième vertèbre lombaire, sans trouble neurologique. L'immobilisation en décubitus dorsal, et les antalgiques mineurs n'ont pas réussi à supprimer les douleurs lombaires.

Une cure de dix jours d'HYDROXOCOBALAMINE à raison de 5 mg par jour, par voie intramusculaire, a nettement diminué les douleurs.

OBSERVATION N° 7

M^{me} K... Marie, 82 ans, sans profession - FINISTÈRE.

Chez cette malade âgée de 82 ans, les séquelles douloureuses d'un zona ophtalmique gauche nécessitaient des doses importantes d'antalgiques majeurs. La radiothérapie du ganglion sphéno-palatin gauche, au rythme de trois séances par semaine pendant trois semaines et à la dose de 150 par séance, n'a pas fait régresser les douleurs.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS J.F. — Considérations Governing the Maintenance Treatment of Patients with Pernicious Anemia. "Vitamine B12 und Intrinsic Factor. 2nd Europ. Symposion". *Hamburg, Aug. 2-5, 1961, H.C. Heinrich, éd., Stuttgart : F. Enke, 1962, 628-637.*
- AMIEL J.L. et MATHE G. — La vitamine B12, récentes acquisitions. *Le Concours Médical, 1962, 2423-2428.*
- ASCHKENASY A. — La vitamine B12 et le métabolisme des protéines. *Congrès du Centenaire de Vittel, 4-5-6 juin 1954, 251-277.*
- BAURIEDEL W.R., PICKEN J.C. et UNDERKOTLER L.A. — Reactions of cyanocobalamin and aquocobalamin with proteins. *Pro. Soc. Exp. Biol. Méde., 1956, 91, 377-381.*
- BERNHAEUER K. et al. — Zum mechanismus der Biosynthese des Vitamine B12 Molekules. «Vitamin B12 und Intrinsic Factor. 2nd Europ. Symposion.» *Hamburg, Aug. 2-5, 1961, H.C. Heinrich, éd., Stuttgart : F. Enke, 1962, 37-58, Discussion, Vitamin B12 Symposium, 7th Congress Int. Soc. Hemat., Rome, 1958, Haemat. Lat. 2 : 322 (April-June) 1959.*
- BETHELL F.H., MARIAN F.A.C.P., SWENDSEID E., MILLER S. et CINTRON-RIVERA A.A. — Cobalamin (Vitamine B12) and the intrinsic Factor of Castle. *Ann. Inter. Med., 1951, 35, 518-528.*
- BOGER W.P. and GAVIN J.J. — 5th Int. Congress Nutrition. Washington D.C. sept. 1-7, 1960, Abstr., n° 287, p. 62.
- CALET Cl. — Données récentes sur la structure de la vitamine B12. *Ann. Nutr. Alim., 1956, 10, (1) 36-56.*
- CHOSY J.J., KILLANDER A. and SCHILLING R.F. — Studies on Hydroxocobalamin. "Vitamin B12 und Intrinsic factor. 2nd Europ. Symposion". *Hamburg, Aug. 2-5, 1961, H.C. Heinrich, éd., Stuttgart : F. Enke, 1962, 668-672.*
- CRABBE P. — Détermination de la structure de la Vitamine B12. *Ingénieur Chim. Belg., 1957, 39, (207), 23-42.*
- DELGA J. et HAZARD J. — Nouvelle forme d'administration de la vitamine B12 l'hydroxocobalamine. *Press. Med., 26 janvier 1963, 4, 177-180.*
- DELGA J., MIZOULE J. et VEVERKA B. — Sur la valeur de l'hydroxocobalamine dans le traitement de l'intoxication cyanhydrique. *C.R. Soc. Biol., 1961, 155, 1016-1019.*
- DELGA J., MIZOULE J., VEVERKA B. et BON R. — Recherches sur le traitement de l'intoxication cyanhydrique par l'hydroxocobalamine. *Ann. Pharmaceutiques Françaises, 1961, 19, 740-752.*
- FRICKE H.H., LANIUS B., DEROSE A.F., LAPIDUS M. et FROST D.V. — Comparison of vitamin B12 and vitamin B12 b. *Fed. Proc., 1950, 9, 1973.*
- GLASS G.B.J. et al. — Hydroxocobalamin. I. Blood Levels and Urinary Excretion of Vitamin B12 in Man after single parenteral dose of aqueous Hydroxocobalamin, aqueous cyanocobalamin, and cyanocobalamin Zinc-Tannate Complex. *Blood 18, 511-521 (Nov.) 1961.*
- GLASS G.B.J., LEE D.H. and HARDY W.W. — Hydroxocobalamin. II. Absorption from site of injection and uptake by liver and Calf muscle in man. *Blood 18, 522-526 (Nov.) 1961.*
- GLASS G.B.J. et al. — Applicability of Hydroxocobalamin as a long acting Vitamin B12 in man "Vitamin B12 und Intrinsic Factor, 2nd Europ. Symposion". *Hamburg, Aug. 2-5, 1961, H.C. Heinrich, éd., Stuttgart : F. Enke, 1962, 673-685.*
- GLASS G.B.J. et al. — Metabolic Interrelations between Gastric intrinsic hemapoietic factor and Vitamin B12. *Bull. N.Y. Med. Coll., 15, 17-41 (Déc.) 1952.*

- GLASS G.B.J. and Duk Ho LEE, SKEGGS H.R. and STANLEY J.L. — Hydroxocobalamin "Long-Acting Effects of Massive Parenteral Doses on Vitamin B12 Blood levels in man". *J.A.M.A.*, 183, 6, February 9, 1963, 425-429.
- GRASBECK R. — Physiology and Pathology of vitamin B12. Absorption, Distribution and Excretion, Advances in clinical chemistry. *New York Academic Press*, 1960, 299-366.
- HEINRICH H.C. and GABBE E.E. — Intravital Retention and Excretion des aquocobalamids, einer für die Therapie geeigneten natürlichen Vitamine B12 Depot Form. *Klin. Wschr.*, 39, 689-691 (July) 1961; *radiometrische testung des Stoffwechsel-Werhaltens von vitamin B12 Depot Präparationen* "Vitamin B12 und Intrinsic Factor. 2nd Europ. Symposion". *Hamburg, Aug. 2-5, 1951, H.C. Heinrich, ed., Stuttgart; F. Enke*, 1962, 638-663.
- HOCHMANN J., ROBERT J.M., VEDRINNE J. — Contribution à l'étude de l'hydroxocobalamine en neurologie (à propos de 18 observations). *Lyon Méd.*, 16, 1963, 977-986.
- JACKSON W.G., WHITFIELD G.B., DE VRIES W.H., NELSON H.A. et EVANS J.S. — Isolation of vitamin B12 b from neomycin fermentations. *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 337-341.
- KACZKA E.A., WOLF D.E. et FOLKERS K. — Identification of crystalline vitamin B12 a. *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 1514-1515.
- KILLANDER A. and SCHILLING R.F. — Studies on hydroxocobalamin. I. Excretion and Retention of Massive Doses in Control subjects. *J. Lab. Clin. Med.*, 57, 553-561 (April) 1961.
- KLINSER R. et DALLE-COSTE P. — Prospective terapeutiche dell'idrossicobalamina in varie forme neurologiche di soggetti diabetici. *Il Policlinico*, 1961, 42, 1548-1558.
- LICHTMAN H. et al. — Vitamine B12 a : Some properties and its therapeutic Use. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 72, 643-645 (Déc.) 1949.
- LOUVET L. — Communication personnelle.
- MEYER L.M., SAWITSKY A., RITZ N.D. et BRAHIN C. — Treatment of pernicious anemia with crystalline vitamin B12 b. *Blood*, 1953, 8, 358-369.
- MILHAUD G. — Mécanisme de l'effet retard de l'hydroxocobalamine. *Revue française d'études cliniques et biologiques*, 1961, 6, 922-924.
- MILHAUD G. — Supériorité biologique de l'hydroxocobalamine - étude effectuée à l'aide d'hydroxocobalamine marquée. *Sem. Hôp. Sem. Thérap.*, 1962, 9, 859-860.
- PIERCE J.V., PAGE A.C., STOCKSTAD E.L.R. et JUKES T.H. — Crystallization of vitamin B12 b. *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2952
- PLUVINAGE R. — Utilisation d'une nouvelle vitamine B12 en neurologie : l'Hydroxocobalamine. *La Vie Médicale (Médecine et Thérapeutique)*, 1962, 43, 9-18.
- REIZENSTEIN P.G. — Vitamine B12 Metabolism : Some studies on absorption, Excretion, Enterohepatic circulation, turnover Rate, Body Distribution and Tissue Binding of B12. *Acta Med. Scand.*, 165, 1-31 suppl. 347, 1959.
- SCHILLING R.F., HARRIS J.W. and CASTLE W.B. — Observations on Etiologic Relationship of achylia Gastrica to Pernicious Anemia. III. Hematopoietic Activity of vitamin B12 a (Vitamine B12 b). *Blood*, 6, 228-232 (March) 1951.
- SKEGGS H.R. et al. — Hydroxocobalamin Physiological Retention in Dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 105, 518-521 (Déc.) 1960.
- SMITH E. LESTER. — Purification of antipernicious anemia factors from liver. *Nature*, 1948, 161, 638-639.
- SPIES T.D., STONE R.E., KOCH M.B., GRANT H.M. et MOORE M.M. — The hemopoietic reponse of patients with pernicious anemia to crystalline vitamin B12 b. *Southern Med. J.*, 1950, 43, 50-51.
- SUREAU B., BERROD J., MARTIN L. et FOISIL L. — L'hydroxocobalamine, vitamine B12 retard naturelle. *Presse Médicale*, 1962, 70, 1388-1390.
- ROLOWICH I., FABRIZIO G. et CASILLI L. — *Notizie tecnico-analitiche sull'idrossocobalamine-farmaco (Ed. Prat)*, 1962 - 17 - 553, 565.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
1° Historique	17
2° Données physiques et chimiques	19
3° Métabolisme comparé	24
4° Observations cliniques	32
5° Conclusion	35
6° Bibliographie	37
